



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

219321
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 04 06 76
(21) (PV 8599-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 05 06 75
(24221/75) Velká Británie

(40) Zveřejněno 25 06 82

(45) Vydáno 15 07 85

[51] Int. Cl.³
C 07 D 231/02
C 07 D 233/00
C 07 D 249/02
C 07 D 257/04

(72)
Autor vynálezu

HARRISON ROGER GARRICK, COVE, JAMIESON WILLIAM BOFFEY,
HORSELL, ROSS WILLIAM JAMES, LIGHTWATER, SAUNDERS JOHN
CHRISTOPHER, MAIDENHEAD (Velká Británie)

(73)
Majitel patentu

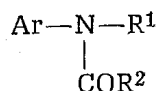
LILLY INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby N-substituovaných N-(heteroaryl)karboxamidů

1

2

Způsob výroby N-substituovaných N-(heteroaryl)karboxamidů obecného vzorce I,



(I)

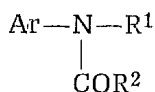
v němž Ar znamená pětičlennou heteroarylovou skupinu obsahující jako jednotlivé heteroatomy dva až čtyři atomy dusíku, přičemž acylaminoskupina $-\text{NR}^1\text{COR}^2$ je připojena k atomu uhlíku heteroarylového kruhu a je substituována alespoň jednou skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, C_{1-4} alkyl, fenyl, benzyl a atom halogenu, R^1 znamená C_{1-10} alkyl, C_{3-6} alkenyl, C_{3-8} cykloalkyl a benzyl substituovaný alespoň jednou skupinou, jako je atom vodíku a atom halogenu, a R^2 značí C_{1-8} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-10} cykloalkyl, fenyl, benzyl, C_{1-4} alkoxykarbonyl- C_{1-6} alkyl, C_{2-8} karboxyalkyl nebo C_{3-6} acyloxyalkyl, spočívá v tom, že se alkyluje příslušný acylový derivát.

Sloučeniny jsou použitelné pro chemoterapii stavů přecitlivělosti a jako meziprodukty pro výrobu jiných účinných derivátů.

Vynález se týká způsobu výroby N-substituovaných N-(heteroaryl)karboxamidů. Tyto sloučeniny jsou výhodné pro chemoterapii náhlých stavů přecitlivělosti a/nebo jako meziprodukty pro výrobu účinných derivátů. Kromě toho se zde popisují farmaceutické směsi obsahující farmakologicky účinné sloučeniny.

Řada acylaminoderivátů s pětičlennými heteroarylovými systémy, podobných sloučeninám vyráběným způsobem podle vynálezu, byla již popsáno, viz například USA patentový spis č. 3 557 137 a Helv. Chim. Acta, 48, 524 (1965). Je však třeba poznamenat, že tyto dříve objevené sloučeniny buď mají použití zcela odlišné od sloučenin připravovaných způsobem podle vynálezu, nebo byly publikovány pouze z akademického zájmu, aniž o nich bylo uvedeno cokoliv bližšího.

Předmětem vynálezu je způsob výroby N-substituovaných N-(heteroaryl)karboxamidů obecného vzorce I,



(I)

v němž Ar znamená pětičlennou heteroarylovou skupinu obsahující jako jednotlivé heteroatomy dva až čtyři atomy dusíku, přičemž acylaminoskupina $-\text{NR}^1\text{COR}^2$ je připojena k atomu uhlíku heteroarylového kruhu a je substituována alespoň jednou skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, C_{1-4} alkyl, fenyl, benzyl a atom halogenu, R^1 znamená C_{1-10} alkyl, C_{3-6} alkenyl, C_{3-8} cykloalkyl a benzyl substituovaný alespoň jednou skupinou, jako je atom vodíku a atom halogenu, a R^2 značí C_{1-8} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-10} cykloalkyl, fenyl, benzyl, C_{1-4} alkoxykarbonyl- C_{1-4} alkyl, C_{2-8} karboxyalkyl nebo C_{3-6} acyloxyalkyl, s výhradou, že značí-li Ar 5-pyrazolylovou skupinu, polo- ha 1-pyrazolylové skupiny nemůže být substituována fenylovou skupinou, značí-li jak R^1 , tak i R^2 methyl.

Heteroarylové jádro je s výhodou substituováno jednou nebo dvěma skupinami, zvolenými ze skupiny zahrnující C_{1-4} alkyl, benzyl, fenyl a halogen. Výhodné substituenty R^1 jsou C_{1-10} alkyl, C_{3-6} alkenyl, C_{3-8} cykloalkyl a benzyl, popřípadě substituovaný halogenem. Výhodné substituenty R^2 jsou C_{1-8} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-10} cykloalkyl, fenyl, benzyl, C_{1-4} alkoxykarbonyl- C_{1-4} alkyl, C_{2-8} karboxyalkyl a C_{3-6} acyloxyalkyl.

Výraz „ C_{1-6} alkyl“, jak se zde používá, znamená alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako je methyl, ethyl, isopropyl, n-butyl, sek.butyl, isobutyl, terc.butyl, n-amyl, sek.amyl, n-hexyl, 2-ethylbutyl nebo 4-methylamyl.

Podobně výraz „ C_{1-4} alkyl“, jak se zde používá, znamená alkylovou skupinu s pří-

mým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jmenovitě methyl, ethyl, isopropyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl, terc.butyl. „ C_{1-4} hydroxyalkyl“ a „ C_{3-6} acyloxyalkyl“ znamenají svrchu uvedené C_{1-6} alkylové skupiny substituované alkoxylovou skupinou nebo alespoň jedním atomem halogenu, jako je methoxyethyl, ethoxyethyl, ethoxybutyl, dibrommethyl, trifluormethyl, 1-chlorethyl, 1,1-dichlorethyl, 1-jodbutyl nebo pentafluorethyl.

Výraz „ C_{3-6} alkenyl“ se zde používá k označení alicyklických uhlovodíkových skupin, které mají 3 až 6 atomů uhlíku a obsahují skupinu $-\text{C}=\text{C}-$. Avšak je třeba poznamenat, že skupina $-\text{C}=\text{C}-$ nemůže přímo sousedit s atomem dusíku acylaminoskupiny.

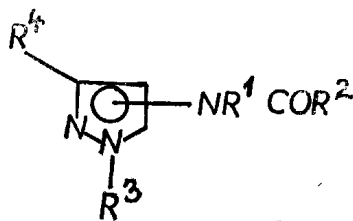
„ C_{3-10} cykloalkyl“ znamená nasycený kruh se 3 až 10 atomy uhlíku v kruhu, jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl nebo adamantyl. „ C_{3-10} cykloalkyl- C_{1-6} alkyl“ znamená svrchu zmíněný nasycený kruh připojený na C_{1-6} alkylenový můstek.

Zde používaný výraz „popřípadě substituovaný fenyl“ znamená fenylovou skupinu, která není substituována nebo je substituována jednou nebo několika skupinami, které v podstatě nemění farmakologický účinek sloučenin obecného vzorce I, jako je halogen, trifluormethyl, methyl, methoxyl nebo nitroskupina.

Výraz „ C_{2-6} karboxyalkyl“ zde používaný znamená C_{1-5} alkylovou skupinu substituovanou skupinou karboxylové kyseliny. Příklady těchto skupin jsou karboxymethyl, karboxyethyl, karboxypropyl a karboxybutyl.

Pětičlenné heteroarylové skupiny obsahující jako jediné heteroatomy 2 až 4 atomy dusíku, spadající do rozsahu vynálezu, jsou pyrazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl a tetrazolyl. Z nich jsou výhodné pyrazolylová, 1,2,4-triazolylová a tetrazolylová skupiny.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu mají obecný vzorec II,



(II)

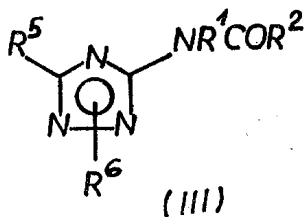
kde R^3 značí substituent zvolený ze skupiny zahrnující vodík, C_{1-4} alkyl a popřípadě substituovaný fenyl, R^4 značí substituent připojený k jednomu z atomů uhlíku pyrazolového jádra, který je zvolen ze skupiny zahrnující formyl, karboxyl, hydroxyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkyl, C_{3-10} cykloalkyl, C_{3-6}

acyloxyalkyl, popřípadě substituovaný fenyl a halogen nebo značí vodík.

Acylaminoskupina je výhodně k pyrazolovému jádru připojena v poloze 3 nebo 5.

Zvláště zajímavé pyrazoly obecného vzorce II jsou ty, ve kterých R^5 značí C_{1-4} alkyl, například methyl, R^4 znamená vodík, C_{1-4} alkyl nebo fenyl a NR^1COR^2 je substituent v poloze 5, kde R^1 značí C_{3-6} alkyl, například n-butyl, n-hexyl, allyl nebo benzyl, a R^2 značí C_{3-6} alkyl, například isopropyl a n-hexyl, allyl, benzyl nebo C_{3-6} cykloalkyl.

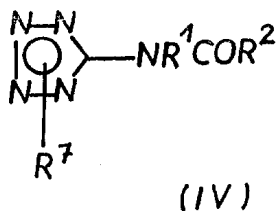
Výhodné 1,2,4-triazoly podle vynálezu mají obecný vzorec III,



kde R^5 znamená substituent s výhodou zvolený ze skupiny zahrnující formyl, karboxyl, hydroxyl, C_{1-4} hydroxyalkyl, C_{1-4} alkyl, C_{3-10} cykloalkyl, C_{3-6} acyloxyalkyl, popřípadě substituovaný fenyl s halogenem a R^6 znamená substituent na jednom z atomů dusíku zvolený ze skupiny zahrnující vodík, C_{1-4} alkyl a popřípadě substituovaný fenyl.

Zvláště zajímavé triazoly obecného vzorce III jsou ty, ve kterých R^1 značí C_{1-4} alkyl nebo benzyl, popřípadě substituovaný halogenem, a R^2 značí C_{1-6} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, fenyl nebo benzyl.

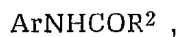
Výhodné tetrazoly znázorňuje obecný vzorec IV,



kde R^7 znamená s výhodou substituent zvolený ze skupiny zahrnující C_{1-4} alkyl a benzyl. Jiné tetrazoly mají tendenci být nestabilní.

Zvláště zajímavé tetrazoly obecného vzorce IV jsou ty, ve kterých R^7 znamená C_{1-4} alkyl, například methyl, vázaný v poloze 2 tetrazolového jádra, R^1 značí C_{3-6} alkyl, například hexyl, a R^2 je C_{3-6} cykloalkyl, například cyklopentyl nebo cyklohexyl, nebo C_{3-6} alkyl, jako isopropyl.

Podstata výroby N-substituovaných N-(heteroaryl)karboxamidů shora uvedeného obecného vzorce I způsobem podle vynálezu je v tom, že se acylderivát obecného vzorce VI,



(VI)

v němž Ar a R^2 mají shora uvedený význam, uveďte v reakci s alkylačním činidlem obecného vzorce



v němž X^1 znamená atom halogenu nebo alkylsulfátovou skupinu a R^1 má shora uvedený význam.

Pokud Ar znamená tetrazolylové jádro, je velmi výhodné vyrábět acylaminoderiváty obecného vzorce I tímto způsobem, protože tetrazolyalkylové deriváty obecného vzorce IV se obtížně vyrábějí vzhledem ke kvarternizačním problémům s atomy dusíku v tetrazolylovém kruhu.

Sloučeniny obecného vzorce VI se mohou alkylvat po rozpuštění amidu ve vhodném bezvodém polárním rozpouštědle, jako v dimethylformamidu, po vzniku jeho alkalické soli s hydridem, s výhodou s natriumhydridem, která se potom zpracuje s alkylačním činidlem shora uvedeného obecného vzorce R^1X^1 , kde X^1 znamená reaktivní atom, jako atom halogenu, nebo reaktivní skupinu, jako skupinu alkylsulfátovou.

Samozřejmě se mohou používat též jiné alkylační prostředky a jiné reakční podmínky pro alkylaci, než které jsou uvedeny svrchu. Jejich povaha je snadno zřejmá odborníkům v oboru.

Alkylace sloučenin obecného vzorce I, kde Ar značí triazolyl nebo tetrazolyl a kde atom dusíku v kruhu není substituován, mohou vést ke vzniku směsí alkylovaných produktů, které za určitých okolností může být obtížné oddělovat.

Deriváty obecného vzorce VI se mohou získávat zpracováním odpovídajících aminů obecného vzorce $ArNH_2$ standardním alkylačním postupem.

Aminy obecného vzorce $ArNH_2$ jsou buď známé sloučeniny [viz například J. Amer. Chem. Soc. **76**, 923 (1954); Ang. Chem. Int. **13**, 206 (1974); Z. Chem. **10**, 386 (1970); Chemical Reviews **61**, 87 (1961) a Chemische Berichte **87**, 396 (1964)], nebo se mohou vyrábět přizpůsobením známých metod syntézy. V případě aminů pyrazolů vyrobených reakcí 2-chlorakrylonitrilu s monosubstituovanými hydraziny je nutno si uvědomit, že se reakcí mohou vyrábět 3- nebo 5-aminopyrazoly. Údaje G. Ege v Synthesis (1976), 52 naznačují, že pravděpodobnější reakční produkt je 3-aminopyrazol a tato domněnka byla proto sledována u tohoto vynálezu. Avšak zjištěná struktura není jasná, a jestliže by se příštím výzkumem potvrdilo, že se skutečně vyrobil 5-aminopyrazol, je třeba rozumět, že produkty získané při svrchu uvedené reakci jsou obdobně substituovány v poloze 5.

Meziprodukty obecného vzorce VI, s výjimkou těch meziproduktů, kde Ar značí 1,2,4-tetrazolylovou skupinu a R^2 znamená methyl nebo fenyl, a kromě případů, kdy Ar

značí pyrazolyl substitutovaný pyridylovou skupinou, jsou nové. Vynález se rovněž zabývá těmito novými meziprodukty.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou vhodné při profylaktickém a terapeutickém ošetřování okamžitých hypertenzivních onemocnění včetně astma, a zmírnění astmatických stavů. Sloučeniny mají nízkou toxicitu.

Sloučeniny nebo směsi podle tohoto vynálezu se mohou podávat různými cestami, a k tomuto účelu se mohou zpracovávat do různých forem. Sloučeniny nebo směsi se mohou podávat orální nebo rektální cestou, lokálně, parenterálně, například injekčně a nepřetržitou nebo přetržitou intraarteriální infúzí, a to například ve formě tablet, pokroutek, sublinguálních tablet, váčků, škrobůvek, oplátek se speciálním uzávěrem, elixírů, suspenzí, postříků a masť, například obsahujících 1 až 10 hmotnostních % účinné sloučeniny ve vhodné bázi, měkkých a tvrdých želatinových kapslí, čípků, injekčních roztoků a suspenzí ve fyziologicky vhodném prostředí a sterilně balených prášků adsorbovaných na nosiči pro přípravu injekčních roztoků. Výhodně se pro tyto účely mohou připravovat směsi ve formě jednotkové dávky, přičemž s výhodou každá jednotková dávka obsahuje 5 až 500 mg (5,0 až 50 mg v případě parenterálního podání; 5,0 až 50 mg v případě určení pro inhalace a 25 až 500 mg v případě orálního nebo rektálního podání) sloučeniny obecného vzorce I. Dávka 0,5 až 300 mg/kg, s výhodou 0,5 až 20 mg/kg účinné složky, se může podávat za den, ačkoliv je třeba samozřejmě rozumět, že množství sloučeniny nebo sloučenin obecného vzorce I stanoví lékař s ohledem na všechny důležité okolnosti včetně podmínek pro ošetřování, volby sloučeniny, která se má podávat, a volby cesty podání, a proto svrchu uvedené výhodné dávky nemají v úmyslu jakýmkoliv způsobem omezovat rozsah tohoto vynálezu.

V popisu vynálezu používaný výraz „forma jednotkové dávky“ znamená fyzikálně oddělené jednotky obsahující individuální množství účinné složky, obvykle s příměsí farmaceutického ředidla, nebo jinak v souvislosti s farmaceutickým nosičem. Množství účinné složky je takové, že jedna nebo několik jednotek je normálně potřebných pro jednoduché terapeutické podání, nebo takové, že v případě dělených jednotek, jaké jsou na tabletách se zářezy, alespoň jedna část, jako polovina nebo čtvrtina dělené jednotky, je potřebná pro jednotlivé terapeutické podání.

Lékové formy podle tohoto vynálezu normálně sestávají alespoň z jedné sloučeniny obecného vzorce I, smíšené nebo zředěné nosičem nebo uzavřené nebo obalené používaným nosičem. Mají formu kapslí, váčků, škrobových oplátek se speciálním uzávěrem, papírových nebo jiných obalů nebo pohotovostních obalů, jako jsou ampule. Nosiče

nebo ředidla mohou být pevné, polopevné nebo kapalné látky, které slouží jako přísady, netečné látky nebo prostředí pro terapeuticky účinnou látku.

Některé příklady ředidel a nosičů, které lze používat ve farmaceutických směsích podle tohoto vynálezu, zahrnují laktózu, dextrózu, sacharózu, sorbit, manit, polypropylen glykol, kapalný parafin, bílý měkký parafin, kaolin, kyslíčník křemičitý, mikrokrystalickou celulózu, křemičitan vápenatý, polyvinylpyrolidin, cetostearylalkohol, škrob, modifikované škroby, arabskou gumu, fosforečnan vápenatý, kakaové máslo, ethoxylované estery, podzemnicový olej, algináty, trakant, želatinu, sirup, methylcelulózu, polyoxyethylensorbitanmonolaurát, ethyllaktát, methyl- a propylhydroxybenzoát, sorbitantrioléat, sorbitanseskvioléat a oleylalkohol a propelenty, jako trichlormonofluormethan, dichlordifluormethan a dichlortetrafluormethan. V případě tablet se mohou vpravovat kluzné látky, aby se zabránilo ulpívání a vázání práškovitých složek v tryskách a na razidlo tabletovacího stroje. K těmto účelům lze například používat stearátu hlinitého, hořečnatého nebo vápenatého, mastku nebo minerálního oleje.

Následující příklady dále ilustrují vynález.

Příklad 1

a) 1-methyl-3-aminopyrazol

175 g (2 moly) 2-chlorakrylonitrilu se pomalu přidává k roztoku 92 g (2 molů) methylhydrazidu a 280 g (2 molů) uhlíkatanu draselného v 1000 ml vody ochlazené na 0 °C v atmosféře dusíku. Roztok se nechá při teplotě 0 až 5 °C 1,5 hodiny a potom se zahřívá na 40 až 50 °C 2 hodiny. Kontinuální extrakcí reakční směsi ethylacetátem a odpařením extraktu do sucha se dostane 145 g 1-methyl-3-aminopyrazolu o teplotě 62 až 66 °C/666,6 Pa, ve formě světle žlutého oleje.

Analýza pro $C_4H_7N_3$:

vypočteno:

49,5 % C, 7,3 % H, 43,3 % N,

nalezeno:

49,3 % C, 7,5 % H, 43,5 % N.

b) N-(1-methylpyrazol-3-yl) -2-methylpropanamid

23,8 g (0,15 molu) anhydridu kyseliny isomáslé a 11,7 g (0,12 molu) 3-amino-1-methylpyrazolu se dohromady zahřívá na 78 °C v benzenu 2 hodiny. Rozpouštědlo a přebytek reakční složky se odstraní ve vakuu. Zbytek destiluje při 124 až 128 °C/6,66 Pa. Stáním ztuhne 14,4 g destilátu. Vzorek

po oddělení od etheru a benzínu o teplotě varu 40 až 60 °C má formu jehliček, které mají t. t. 82 až 83 °C.

c) N-benzyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-2-methylpropanamid

3 g (0,018 molu) pyrazolu ve 20 ml suchého dimethylformamidu se udržují při 0 °C během přidávání 1 g (0,021 molu) 50% natriumhydridu. Po další 1 hodině při 0 °C se přidá 3,5 g (0,0205 molu) benzylbromidu a směs se nechá ochladit na teplotu místnosti během 2 hodin. Potom se přidá voda a olej, který se oddělil, se izoluje do etheru. Extrakt odpařením do sucha poskytne pevnou látku, která rekrystalizací z etheru a benzínu o teplotě varu 40 až 60 °C poskytne 2,9 g bílých jehliček, které mají teplotu tání 81 až 82 °C.

Analýza pro $C_{15}H_{19}N_3O$:

vypočteno:

70,1 % C, 7,45 % H, 16,35 % N,

nalezeno:

70,0 % C, 7,45 % H, 16,6 % N.

Příklady 2 až 35

Následující pyrazoly se vyrobí za použití podobného postupu, jako je popsán v příkladu 1. Všechny teploty varu se vztahují k teplotě vzduchové lázně.

N-butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)acetamid, t. v. 170 °C/13,33 Pa,
N-butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-2-methylpropanamid, t. t. 43 až 47 °C,
N-butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)cyklohexankarboxamid, t. t. 82 až 84 °C,
1-ethoxykarbonyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)heptanamid, t. t. 83 až 84 °C,
N-benzyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)benzamid, t. t. 129 až 130 °C,
N-decyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)benzamid, t. t. 65 až 67 °C,
N-butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)benzamid, t. t. 63 až 65 °C,
N-methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-2-methylpropanamid, t. t. 40 až 42 °C,
N-butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)cyklobutylkarboxamid, t. t. 69 až 71 °C,
N-hexyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)acetamid, t. v. 165 až 170 °C při 13,33 Pa,
N-methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)adaman-tankarboxamid, t. t. 112 až 114 °C,
N-butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)krotonamid, t. t. 35 až 38 °C,
N-benzyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-2-methylpropanamid, t. t. 81 až 82 °C,
2-acetoxy-N-(1-methylpyrazol-3-yl)propanamid, t. v. 170 °C/66,66 Pa,
N-methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)cyklohexankarboxamid, t. t. 66 až 69 °C,
1-karboxy-N-(1-methylpyrazol-3-yl)heptan-

amid, t. t. 132 až 136 °C,
N-(o-chlorbenzyl)-N-(1-methylpyrazol-3-yl)benzamid, t. t. 148 až 149 °C,
N-methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)heptanamid, t. t. 23 až 25 °C,
N-methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)fenylacetamid, t. t. 49 až 51 °C,
N-hexyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)heptanamid, t. v. 160 °C/26,66 Pa,
N-hexyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)fenylacetamid, t. v. 190 °C/66,66 Pa,
2-acetoxy-N-butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)propanamid, t. t. 50 až 52 °C,
1-karboxy-N-(1-methylpyrazol-3-yl)propanamid, t. t. 168 až 170 °C,
N-(1-methylpyrazol-3-yl)-N-(2-propenyl)cyklohexankarboxamid, t. t. 82 až 83 °C,
N-(1-hexyl)-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-2-methylpropanamid, t. t. 34 až 35 °C,
N-(4-bromfenyl)methyl-N-(1-methylcyklopentankarboxamid, t. t. 88 °C,
pyrazol-3-yl)acetamid, t. t. 59 až 60 °C,
N-fenylmethyl-N-(1-fenylpyrazol-3-yl)cyklohexankarboxamid, t. t. 109 až 110 °C,
N-(1-butylpyrazol-3-yl)-N-(hexyl)cyklopropankarboxamid, t. v. 150 °C/17,33 Pa,
N-(1-butyl)-N-(1-methylpyrazol-3-yl)cyklopentankarboxamid, t. t. jedné části činí 62 až 64 °C a druhé části 68 až 69 °C,
N-(1-butylpyrazol-3-yl)-N-(methyl)cyklopropankarboxamid, t. v. 130 °C/20 Pa,
N-(1-methylpyrazol-3-yl)-N-(fenylmethyl)-N-methyl-N-(1-fenylpyrazol-3-yl)acetamid, t. t. 67 až 67,5 °C,
N-(1-hexyl)-N-(1-fenylpyrazol-3-yl)cyklohexankarboxamid, t. t. 57 až 58 °C,
N-(2-methylprop-1-yl)-N-(1-methylpyrazol-3-yl)heptanamid, t. v. 123 až 126 °C.

Příklad 36

N-fenylmethyl-N-(1,3,5-trimethylpyrazol-3-yl)heptanamid

4,17 g 1,3,5-trimethyl-4-pyrazolaminu ve 40 ml pyridinu se zpracuje s 8,9 g kyseliny heptanové a míchá se přes noc při teplotě místnosti. Potom se přidá voda a výsledná pevná látka se oddělí a rekrystalizuje z chloroformu a hexanu. Výtěžek činí 6,4 g a t. t. 78 až 79 °C.

2,37 g 1,3,5-trimethylpyrazol-4-ylheptanamidu se rozpustí ve 40 ml suchého dimethylformamidu při 0 °C a pomalu se přidává 0,58 g natriumhydridu ve formě 50% disperze. Po 1 hodině při 0 °C se přidá 11,88 g benzylbromidu. Za další 4 hodiny se přidá voda a produkt se izoluje do etylacetátu. Odpařením extraktu se dostane olej o t. v. 170 °C (vzduchová lázeň)/20 Pa.

Analýza pro $C_{20}H_{29}N_3O$:

vypočteno:

13,35 % C, 8,9 % H, 12,8 % N,

nalezeno:

13,55 % C, 9,1 % H, 12,7 % N.

Příklad 37

N-(n-butyl)-N-(1,3,5-trimethylpyrazol-4-yl)cyklohexankarboxamid

4,17 g 4-amino-1,3,5-trimethylpyrazolu se nechá reagovat s 5,37 g chloridu kyseliny cyklohexankarboxylové ve 40 ml suchého pyridinu 2,5 hodiny při teplotě místnosti. Po přidání vody se vysráží 4,7 g N-(1,3,5-trimethylpyrazol-4-yl)cyklohexankarboxamidu o t. t. 182 °C.

2,5 g amidu se suspenduje v 50 ml dimethylformamidu a pomalu se přidá 0,61 g 50% disperze natriumhydridu. Po 1 hodině se směs ochladí ledem a přidá se 2,13 g butyljodidu. Po 3 hodinách se přidá voda a produkt se izoluje do ethylacetátu ve formě oleje o t. v. 135 °C (vzduchová lázeň)/6,66 Pa v množství 2,7 g.

Analýza pro $C_{17}H_{29}N_3O$:

vypočteno:

70,1 % C, 10,0 % H, 14,4 % N,

nalezeno:

70,3 % C, 9,8 % H, 14,4 % N.

Příklad 38

N-(2-chlorfenyl)methyl-N-(1,3,5-trimethylpyrazol-4-yl)cyklohexankarboxamid o t. t. 121 až 122 °C se vyrobit jako v příkladu 36.

Příklad 39

N-(4-chlorfenyl)methyl-N-(1,3,5-trimethylpyrazol-4-yl)heptanamid o t. v. 187 až 191 °C (vzduchová lázeň)/20 Pa se vyrobit podobně.

Příklad 40

5-amino-1-methyl-3-fenylpyrazol o t. t. 128 až 129 °C se vyrobit podle Gazz, Chim. Ital **98**, 569 (1968).

Příklad 41

N-(1-hexyl)-N-1-methyl-3-fenylpyrazol-5-yl)cyklopentankarboxamid

3,75 g 5-amino-1-methyl-3-fenylpyrazolu v suchém pyridinu se zpracuje s 3,14 g chloridu kyseliny cyklopentankarboxylové a udržuje při teplotě místnosti 2 hodiny. Rozpouští se potom odstraní ve vakuu a zbytek rozpustí v ethylacetátu. Promytý a vysušený roztok se potom odpaří a získá se 4,8 g pevné látky o t. t. 160 °C.

2,0 g aminu se potom alkylují hexyljodidem, jako je popsáno shora v příkladu 37.

Produkt se izoluje jako pevná látka o t. t. 27 až 37 °C.

Příklad 42

N-methyl-N-(1-methyl-3-fenylpyrazol-5-yl)cyklopentankarboxamid o teplotě tání 65 až 69 °C se vyrábí, jak je popsáno v příkladu 41.

Příklad 43

N-n-butyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-2-methylpropanamid

3,3 g (0,033 molu) 2-methyl-5-aminotetrazolu se zahřívá na teplotu zpětného toku ve 40 ml benzenu s 3,7 g isobutyrylchloridu 4 hodiny. Po ochlazení a míchání při 0 až 5 °C přes noc se výsledná bílá krystalická látka odfiltruje a promyje malým množstvím chladného benzenu. Vysušením se získá 4,2 g acetylovaného derivátu o t. t. 120 až 121 °C.

0,025 molu acetylovaného derivátu se rozpustí v 15 ml suchého dimethylformamidu a přikapává se za míchání a chlazení suspenze 1,2 g (0,025 molu) natriumhydridu (50% olejová disperze) v 10 ml suchého dimethylformamidu. Když je vývoj plynu ukončen, výsledný čirý roztok se přikapáním smísí s 5 g (tj. přibližně s 10% přebytkem n-butyljodidu. Po 3 hodinách při teplotě místnosti se směs nalije na 100 ml ledové vody a výsledná neutrální směs se extrahuje třikrát 30 ml diethyletheru. Etherický extrakt se vysuší do konstantní hmotnosti při 40 °C/26,66 Pa. Získá se 4,8 g požadované sloučeniny ve formě bezbarvé kapaliny.

Analýza pro $C_{10}H_{19}N_5O$:

vypočteno:

53,3 % C, 8,50 % H, 31,0 % N,

nalezeno:

53,2 % C, 8,26 % H, 30,8 % N.

Příklad 44

N-benzyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-2-methylpropanamid

Postup z příkladu 43 se opakuje, avšak použije se benzylbromidu místo n-butyljodidu. Produkt, po vysušení do konstantní hmotnosti při 70 °C/66,66 Pa, se dostane ve formě světle žlutého oleje, který delším stáním přejde zcela na krystalickou formu o t. t. 65 °C.

Analýza pro $C_{31}H_{17}N_5O$:

vypočteno:

60,2 % C, 6,61 % H, 27,0 % N.

nalezeno:

60,0 % C, 6,41 % H, 26,7 % N,

Příklad 45

N-hexyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-
-2-methylpropanamid

Postup z příkladu 43 se opakuje, ale použije se 1-jodhexan. Produkt se nakonec destiluje na zařízení opatřeném chladičem. Získá se světle žlutý olej o teplotě varu 120 °C při 13,33 Pa.

Analýza pro $C_{12}H_{23}N_5O$:

vypočteno:

56,9 % C, 9,15 % H, 27,6 % N,

nalezeno:

56,8 % C, 9,39 % H, 27,8 % N.

Příklad 46

N-n-butyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-
cyklopentankarboxamid

9,9 g (0,1 molu) 2-methyl-5-aminotetrazolu se rozpustí ve 100 ml teplého benzenu a k roztoku se přikape 13,2 g (0,1 molu) chloridu kyseliny cyklopentankarboxylové. Po jednohodinovém mírném varu při teplotě zpětného toku je reakce ukončena a produkt se zpracuje jako v příkladu 43. Získá se 17,9 g acylovaného derivátu o t. t. 150 °C, který se potom alkyluje jako v příkladu 43 na požadovanou sloučeninu, která je po vysušení do konstantní hmotnosti, ve formě světle žluté kapaliny.

Analýza pro $C_{12}H_{21}N_5O$:

vypočteno:

57,3 % C, 8,42 % H, 27,8 % N,

nalezeno:

57,6 % C, 8,65 % H, 27,6 % N.

Příklad 47

N-benzyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-
cyklopentankarboxamid

Postup z příkladu 46 se opakuje, avšak použije se benzylbromid v konečném stupni a reakce se provádí 6 hodin. Požadovaná sloučenina, získaná původně jako světle žlutý olej, náhle krystalizuje. Po rekrystalizaci z ethylacetátu a petroletheru o t. v. 40 až 60 °C v poměru 1:3 (objemově) má t. t. 54 °C.

Analýza pro $C_{15}H_{19}N_5O$:

vypočteno:

63,1 % C, 6,71 % H, 24,6 % N,

nalezeno:

63,1 % C, 6,59 % H, 24,7 % N.

Příklad 48

N-hexyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)-
cyklopentankarboxamid

Postup z příkladu 46 se opakuje, avšak použije se 1-jodhexan a reakce trvá 24 hodiny. Konečný produkt se získá jako světle žlutá kapalina, která se vysuší do konstantní hmotnosti při 25 °C/13,33 Pa.

Analýza pro $C_{14}H_{25}N_5O$:

vypočteno:

60,2 % C, 9,02 % H, 25,1 % N,

nalezeno:

60,4 % C, 9,33 % H, 24,8 % N.

Příklad 49

N-benzyl-N-(2-benzyltetrazol-5-yl)-2-
methylpropanamid

8,75 g (0,05 molu) 2-benzyl-5-aminotetrazolu se vaří při teplotě zpětného toku ve 100 ml benzenu s 5,5 g isobutyrylchloridu 2 hodiny. Zpracováním jako v příkladu 43 se získá 9,3 g acetylovaného derivátu o t. t. 151 až 152 °C.

Tento acetylovaný derivát se nechá reagovat a zpracuje se jako v příkladě 44 na požadovanou sloučeninu, která z počátku je ve formě světle žlutého oleje, který pomalu krystalizuje. Po rekrystalizaci z ethylacetátu a petroletheru o t. v. 40 až 60 °C v poměru 1:4 (objemově) má teplotu tání 68 °C.

Příklad 50

N-n-butyl-N-(2-benzyltetrazol-5-yl)-
-2-methylpropanamid

Postup z příkladu 49 se opakuje, avšak použije se n-butyljodid místo benzylbromidu. Konečný produkt se suší do konstantní hmotnosti při 25 °C/13,3 Pa.

Analýza pro $C_{16}H_{23}N_5O$:

vypočteno:

63,7 % C, 7,89 % H, 23,2 % N,

nalezeno:

63,9 % C, 8,10 % H, 23,2 % N.

Příklady 51 až 58

Stejným způsobem se vyrobí tyto sloučeniny:

N-methyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)benzamid, t. v. 135 až 140 °C/13,3 Pa (kuličko-

vý chladič).

Analýza pro $C_{10}H_{11}N_5O$:

vypočteno:

55,3 % C, 5,11 % H, 32,2 % N,

nalezeno:

55,1 % C, 4,91 % H, 32,0 % N.

N-n-butyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)cyklopropankarboxamid, t. v. 124 °C/26,6 Pa.

Analýza pro $C_{10}H_{17}N_5O$:

vypočteno:

53,8 % C, 7,68 % H, 31,4 % N,

nalezeno:

53,7 % C, 7,47 % H, 31,3 % N.

N-methyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)acetamid, t. v. 75 °C/9,33 Pa. Stáním se dostanou krystaly o t. t. přibližně 35 °C.

Analýza pro $C_5H_9N_5O$:

vypočteno:

38,7 % C, 5,85 % H, 45,1 % N,

nalezeno:

38,6 % C, 5,76 % H, 45,4 % N.

N-allyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)acetamid, t. v. 85 °C/20 Pa.

Analýza pro $C_7H_{11}N_5O$:

vypočteno:

46,4 % C, 6,12 % H, 38,7 % N,

nalezeno:

46,1 % C, 6,20 % H, 38,8 % N.

N-(4-brombenzyl)-N-(2-methyltetrazol-5-yl)acetamid, t. v. 160 °C/20 Pa (kulový chladič).

Analýza pro $C_{11}H_{12}BrN_5O$:

vypočteno:

42,6 % C, 3,90 % H, 22,6 % N, 25,8 % Br,

nalezeno:

42,6 % C, 4,16 % H, 22,5 % N, 25,8 % Br.

N-methyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)heptanamid, t. v. 118 °C/6,6 Pa.

Analýza pro $C_{10}H_{19}N_5O$:

vypočteno:

53,3 % C, 8,50 % H, 31,1 % N,

nalezeno:

53,8 % C, 8,56 % H, 30,4 % N.

N-allyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)heptanamid, t. v. 126 °C/6,6 Pa.

N-allyl-N-(2-methyltetrazol-5-yl)fenylacetamid, t. v. 140 °C/13,33 Pa (kuličkový chladič).

Analýza pro $C_{13}H_{15}N_5O$:

vypočteno:

60,7 % C, 5,88 % H, 27,2 % N,

nalezeno:

60,8 % C, 5,97 % H, 27,0 % N.

Příklady 59 až 61

N-[1,4-difenyl-1(H)-1,2,3-triazol-5-yl]-N-propylacetamid,

N-[1,4-difenyl-1(H)-1,2,3-triazol-5-yl]-

acetamid se alkyluje 1-jodpropanem za přítomnosti natriumhydridu v dimethylformamidu na sloučeninu uvedenou v nadpise.

Obdobně se vyrábí:

N-[1,4-difenyl-1(H)-1,2,3-triazol-5-yl]-

-N-methylcyklopropankarboxamid a

N-[1,4-difenyl-1(H)-1,2,3-triazol-5-yl]-

-N-benzylheptanamid.

Příklady 62 až 64

N-butyl-N-[2-fenyl-2(H)-1,2,3-triazol-4-yl]-2-methylpropionamid

4-amino-2-fenyl-(H)-1,2,3-triazol se acyluje kyselinou isomáseľnou a výsledný amid alkyluje jako ve shora uvedených příkladech, čímž se získá sloučenina uvedená v nadpise.

Obdobně se vyrábí:

N-butyl-N-[1-methyl-1(H)-1,2,3-triazol-5-yl]cyklopentankarboxamid z odpovídajícího [5-amino-1-methyl-1(H)-1,2,3-triazolu] a

N-butyl-N-[5-methyl-1-fenyl-1(H)-triazol-4-yl]acetamid z odpovídajícího aminu [4-amino-5-methyl-1-fenyl-1(H)-1,2,3-triazolu].

Příklady 65 až 70

Amidy z příkladů 5, 17 a 24 se alkylují methyljodidem nebo n-butylbromidem v přítomnosti natriumhydridu, za použití postupu obecně uvedeného v příkladu 1. Získají se tyto alkylované produkty:

1-ethoxykarbonyl-N-methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)heptanamid,

1-karboxy-N-methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)heptanamid,

1-karboxy-N-methyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)propanamid,

1-ethoxykarbonyl-N-n-butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)heptanamid,

1-karboxy-N-n-butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)heptanamid a

1-karboxy-N-n-butyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)propanamid.

Příklad 71

Podobně se amid z příkladu 58 butyluje n-butylbromidem a dostane se N-n-butyl-N-[4-butyl-3-methyl-4(H)-1,2,4-triazol]- α -methylpropanamid.

Příklady 72 až 74

Metodami, jež jsou obdobné postupům podle příkladu 1, byly připraveny tyto pyrazoly:

N-(2-butyl)-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-heptanamid, t. v. 138 až 141 °C/13,3 Pa,
N-cyklohexyl-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-pentanamid, t. t. 97,5 až 98 °C,
N-(2-butyl)-N-(1-methylpyrazol-3-yl)-cyklohexankarboxamid, t. t. 98 až 99 °C.

Příklady 75 až 88

Metodami, jež jsou obdobné postupům uvedeným v příkladech 59 a 71, byly připraveny následující triazoly:

N-methyl-N-[3-fenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]heptanamid, t. t. 170 °C,
N-methyl-N-[3-fenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]cyklopropankarboxamid, t. t. 169 °C,
N-butyl-N-[3-fenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]butanamid, t. t. 113,5 až 114 °C,
N-ethyl- α -methyl-N-[3-fenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]propanamid, t. t. 120 až 121° Celsia,
N-butyl-N-[3-fenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]-benzenacetamid, t. t. 120 až 122 °C,
N-benzyl-N-[3-methyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]heptanamid, bezbarvý olej, struktura potvrzena údaji hmotové spektroskopie,
N-butyl-N-[3-methyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]-2-methylpropionamid, t. t. 92,5 až 94 °C,

N-butyl-N-[3-fenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]cyklohexankarboxamid, t. t. 110,5 až 112 °C;
N-butyl-N-[3-fenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]-2-methylpropanamid, klovatina, struktura ověřena NMR (M/e 286);
N-(4-chlorbenzyl)-N-[3-methyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]acetamid, t. t. 124 °C;
N-(4-chlorbenzyl)-N-[3-methyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]benzamid, [M/e 326/8];
N-(4-chlorbenzyl)-N-[3-methyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]cyklohexankarboxamid, t. t. 143 °C;
N-methyl-N-[3-fenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]benzamid, t. t. 147 °C;
N-methyl-N-[3-fenyl-1(H)-1,2,4-triazol-5-yl]acetamid, t. t. 196 °C.

Dále uvedené příklady 89 až 95 ilustrují farmaceutické směsi obsahující jako účinnou látku N-(n-butyl)-N-(1,3,5-trimethylpyrazol-4-yl)cyklohexankarboxamid.

Příklad 89

Měkké želatinové kapsle se vyrábějí při použití složek:

	Množství (mg/kapsle)
Účinná sloučenina	20
Propylgalát	0,03
Frakcionovaný kokosový olej	70

Shora uvedené složky se smísí a vnesou do měkkých želatinových kapslí. Hlavní složky obalu tvoří želatina a glycerin.

Příklad 90

Tvrdé želatinové kapsle se vyrábějí při použití těchto složek:

	Množství (mg/kapsle)
Účinná složka	25
Kysličník křemičitý	25
Laktóza	50
Butylovaný hydroxyanizol	0,02

Butylovaný hydroxyanizol se rozpustí v účinné složce a takto vzniklý roztok se adsorbuje na kysličníku křemičitém. Potom se přidá laktóza a vše se smísí. Nakonec se směs plní do tvrdých želatinových kapslí.

Příklad 91

Mast se vyrobí z těchto složek:

Účinná sloučenina	2 hmotnostní %
Butylovaný hydroxyanizol	0,04 hmotnostního %
Bílý měkký parafín	do 100 %

Hydroxyanizol se rozpustí v roztaveném parafínu, potom se přidá účinná sloučenina a směs se nechá vychladnout.

Příklad 92

Krém pro lokální použití, obsahují 1 % sloučeniny, se připraví takto:

	gramy
Účinná sloučenina	1
Cetomakrogol 1000 (polyethylen-glykolmonoacetyleter vzorce $\text{CH}_3[\text{CH}_2]_m[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_n\text{OH}$, v němž $m = 15$ nebo 17 a $n = 20$ až 24).	
Cetostearylalkohol	10
Kapalný parafín	7
Butylovaný hydroxyanizol	0,04
Destilovaná voda	do 100,0

Účinná sloučenina se smísí s hydroxyanizolem a suspenduje v kapalném parafínu. Potom se přidá cetostearylalkohol a směs se zahřívá na 70 °C za míchání. Cetomakrogol 1000 se potom rozpustí v 60 g vody zahřáté na 70 °C. Směs cetostearylalkoholu, kapalného parafínu a účinné sloučeniny se potom vylíje do vodného roztoku cetomakrogolu 1000 za míchání, ve kterém se pokračuje, dokud se krém neochladí. Krém se potom upraví na potřebnou hmotnost vo-

dou a vede do koloidního mlýna z nerezové oceli s otvory 0,0381 cm.

Příklad 93

Čípky obsahující 30 a 60 mg sloučeniny se vyrábějí takto:

Účinná složka	3 g
Henkelova báze	17 g

Účinná sloučenina se smísí s Henkelovou bází, která se předem roztavila za použití minimálně potřebného množství tepla. Směs se potom nalije do čípkových forem o nominální kapacitě 1 g, 2 g, tak, jak je zapotřebí. Vyrobené čípky vždy obsahují 30 nebo 60 mg účinné sloučeniny.

Příklad 94

Vyrábí se aerosolový postřík, který obsahuje tyto složky:

	Množství (na ml)
Účinná sloučenina	10,00 mg
Propylenglykol	10,00 mg
Dichlortetrafluorethan [propelent 114]	500,00 mg
Dichlordifluormethan [propelent 12]	900 mg

Účinná sloučenina se smísí s propylen-

glykolem a směs se přidá k propelentu 114. Vzniklá směs se ochladí na -15 až -20 °C, a převede do prvního plnicího zařízení. Současně se směs propelentu 114 a 12, předem ochlazená na -15 až -20 °C, naplní do druhého plnicího zařízení. Odměřené množství propelentu z druhého plnicího zařízení se vnáší do ocelových zásobníků z nerezové oceli a potom se přidává požadované množství látky z prvního plnicího zařízení. Potom se vybaví ventilovým prvkem a zásobníček se zajistí těsným uzávěrem. Tyto ventilové prvky mohou být opatřeny odměřovacím zařízením, tak se uvolňuje přibližně 0,15 mg účinné sloučeniny při jednom stisknutí ventilu.

Příklad 95

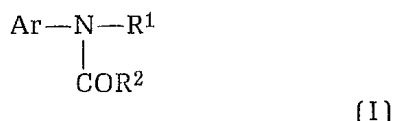
Tablety se vyrábějí z těchto složek:

Účinná sloučenina	15,00 mg
Mikrokrystalická celulóza	240,00 mg
Sodná sůl karboxy- methylového škrobu	20,00 mg
Stearát hořečnatý	2,5 mg
Butylovaný hydroxylanizol	0,002 mg

Butylovaný hydroxylanizol se rozpustí v účinné složce a takto vzniklý roztok se adsorbuje na mikrokrystalické celulóze. Tato vzniklá směs se smísí se sodnou solí karboxymethylovaného škrobu a potom se vhněte stearát hořečnatý. Nakonec se směs slisuje do tvaru tablet.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby N-substituovaných N-(heteroaryl)karboxamidů obecného vzorce I,



v němž

Ar znamená pětičlennou heteroarylovou skupinu obsahující jako jednotlivé heteroatomy dva až čtyři atomy dusíku, přičemž acylaminoskupina $-\text{NR}^1\text{COR}^2$ je připojena k atomu uhlíku heteroarylového kruhu a je substituována alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny substituentů zahrnující atom vodíku, C_{1-4} alkyl, fenyl, benzyl a atom halogenu,

R^1 znamená C_{1-10} alkyl, C_{3-6} alkenyl, C_{3-8} cykloalkyl a benzyl substituovaný alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny substituentů zahrnující atom vodíku a atom halogenu a

R^2 znamená C_{1-8} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-10} cykloalkyl, fenyl, benzyl, C_{1-4} alkoxykarbonyl- C_{1-6} alkyl, C_{2-8} karboxyalkyl nebo C_{3-6} acyloxyalkyl, s výhradou, že značí-li Ar 5-pyrazolylovou skupinu, poloha 1-pyrazolylové skupiny nemůže být substituována fenyllovou skupinou, značí-li jak R^1 , tak i R^2 methyl, vyznačující se tím, že se acylový derivát obecného vzorce VI,



v němž Ar a R^2 mají shora uvedené významy, uveďte v reakci s alkylačním činidlem obecného vzorce



v němž X^1 znamená atom halogenu nebo alkylsulfátovou skupinu a R^1 má shora uvedený význam.